

Gold In-Tube (QFT-IT) assay for diagnosing TB infection in HIV-infected patients[J]. Clin Lab, 2016, 62(9): 1761-1766.

[13] FABRE V, SHOHAM S, PAGE K R, et al. High proportion of indeterminate quantiFERON-TB gold intube results in an inpatient population is related to host factors and preanalytical steps[J]. Open Forum Infect Dis, 2014, 1(2): ofu088.

[14] HUANG C T, RUAN S Y, TSAI Y J, et al. Effects of acute critical illnesses on the performance of interferon-gamma release assay[J]. Sci Rep, 2016, 25(6): 19972.

[15] BEFFA P, ZELLWEGER A, JANSSENS J P, et al. Indeterminate test results of T-SPOT. TB performed under routine field conditions[J]. Eur Respir J, 2008, 31(4): 842-846.

[16] JUNG H J, KIM T J, KIM H S, et al. Analysis of predictors influencing indeterminate whole-blood interferon-gamma release assay results in patients with rheumatic diseases[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(12): 1711-1720.

[17] SHARNINGHAUSEN J C, SHAPIRO A E, KOELLE D

M, et al. Risk factors for indeterminate outcome on interferon gamma release assay in Non-US-Born persons screened for latent tuberculosis infection[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(8): ofy184.

[18] FURST D E, CUSH J, KAUFMANN S, et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(2): 62-63.

[19] CALABRESE C, OVERMAN R A, DUSETZINA S B. Evaluating indeterminate interferon-gamma-release assay results in patients with chronic inflammatory diseases receiving immunosuppressive therapy [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(8): 1063-1069.

[20] LANGE B, VAVRA M, KERN W V, et al. Indeterminate results of a tuberculosis-specific interferon-gamma release assay in immunocompromised patients[J]. Eur Respir J, 2010, 35(5): 1179-1182.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-26)

• 短篇论著 •

## 狼疮性肾炎患者血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 的表达水平及临床意义

曾志能

(桂林医学院附属医院检验科, 广西桂林 541001)

**摘要:**目的 探讨狼疮性肾炎(LN)患者血清和尿液中白细胞介素-18(IL-18)和肾损伤分子-1(KIM-1)的水平变化及其临床意义。方法 选取该院 2016 年 10 月至 2017 年 9 月收治的 LN 患者 60 例作为 LN 组, LN 患者根据系统性红斑狼疮疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)评分系统分为 LN 活动组(SLEDAI 评分 $\geq 10$ 分) 35 例和非活动组(SLEDAI 评分 $< 10$ 分) 25 例;再按照 ds-DNA 抗体是否阳性分为抗 ds-DNA 抗体阳性组 35 例, 抗 ds-DNA 抗体阴性组 25 例,另选取该院体检健康者 60 例作为对照组。比较两组患者临床资料,并采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清及尿液中 IL-18 和 KIM-1 的表达水平。结果 3 组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );其中 LN 活动组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于非活动组与对照组,非活动组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );LN 患者血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平在抗 ds-DNA 抗体阳性组与抗体阴性组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );根据相关性结果显示:LN 患者血清中的 IL-18 和 KIM-1 水平与白细胞计数、C 反应蛋白、尿蛋白定量之间均呈负相关( $P < 0.05$ ),且补体 C3、补体 C4、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关;LN 患者尿液中的 IL-18 和 KIM-1 水平与白细胞计数、补体 C3、补体 C4 之间呈负相关,且 C 反应蛋白、尿蛋白定量、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 LN 患者血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 的水平均增高,说明 IL-18 和 KIM-1 在 LN 发病机制中起着一定的作用,且二者联合检测可作为评估 LN 严重程度及监测病情的活动性指标。

**关键词:**狼疮性肾炎; 白细胞介素-18; 肾损伤分子-1

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.028

**中图法分类号:**R593.242

**文章编号:**1673-4130(2019)14-1776-04

**文献标识码:**B

狼疮性肾炎(LN)不但是系统性红斑狼疮(SLE)常见的并发症之一,而且是继发性肾病导致终末期肾

衰竭的一种疾病<sup>[1]</sup>。多见于中、青年女性,其发病与免疫复合物形成、免疫细胞和细胞因子等免疫异常有

关。据数据显示 5 年肾脏存活率为 46%~95%，其 75% 患者可有肾脏受累的临床征象<sup>[3]</sup>。因此，为寻找新的 LN 生物学指标，研究者已经做了大量研究，然而到目前为止，还未找到一种公认的 LN 的特异性生物学标志物<sup>[2]</sup>。目前，随着对炎症趋化因子和细胞因子的研究更加深入，从中发现新的细胞因子可以作为 LN 的生物标志物，LN 患者和狼疮鼠模型肾脏病理均存在血清和尿中白细胞介素-18(IL-18)，在抗微生物、抗自身免疫疾病等方面将会得到充分应用，并且在 LN 的发病机制中起主要作用。而跨膜蛋白-肾损伤分子-1(KIM-1)表达于受损的近曲小管上皮细胞，也可作为检查 LN 早期肾损伤定量的生物学标记物<sup>[4]</sup>。有关资料表明，LN 患者血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 表达水平显著升高，血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 表达水平和 LN 严重性及治疗效果密切相关，同时对 LN 的复发具有预测价值<sup>[5-6]</sup>。目前血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 表达水平在 LN 患者的临床研究报道较少。为此，本研究旨在探讨 LN 患者血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 表达水平与反映肾脏病变常规实验室检查指标间的关系及其对活动性 LN 的临床诊断意义，为 LN 临床治疗预后提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2016 年 10 月至 2017 年 9 月就诊的 LN 患者 60 例(LN 组)及 60 例体检健康者(对照组)作为研究对象。纳入标准：(1)所有纳入患者均符合 1997 年美国风湿病学会修订的 LN 及 SLE 分类诊断标准<sup>[7]</sup>；(2)临床资料详细且真实；(3)经肾活检确诊为 LN；(4)既往无高血压、糖尿病者。排除标准：(1)近期行免疫抑制剂治疗者；(2)合并肝肾等重要脏器损伤者；(3)类风湿关节炎及自身免疫性疾病者；(4)继发性肾脏疾病者。LN 组根据系统性红斑狼疮疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)评分系统分为 LN 活动组(SLEDAI 评分 $\geq 10$  分)35 例和非活动组(SLEDAI 评分 $< 10$  分)25 例；再按照 ds-DNA 抗体是否阳性分为抗 ds-DNA 抗体阳性组 35 例，抗 ds-DNA 抗体阴性组 25 例。LN 活动组男 15 例，女 20 例，年龄 19~60 岁，体质量 35~75 kg；非活动组男 9 例，女 16 例，年龄 25~55 例，体质量 40~65 kg。两组患者 C 反应蛋白、尿蛋白定量等指标比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，其他基本情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

临床项目	LN 活动组(n=35)	非活动组(n=25)	$\chi^2/t$	P
男/女(n/n)	15/20	9/16	0.286	0.593
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	37.63 $\pm$ 12.68	40.51 $\pm$ 8.20	0.995	0.323
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )	55.66 $\pm$ 8.32	56.42 $\pm$ 5.98	0.391	0.698
白细胞计数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	3.76 $\pm$ 1.43	4.31 $\pm$ 1.32	1.516	0.135
C 反应蛋白(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.23 $\pm$ 2.34	2.56 $\pm$ 0.86	3.401	$< 0.001$
尿蛋白定量(g/24 h, $\bar{x} \pm s$ )	3.25 $\pm$ 2.64	0.27 $\pm$ 0.19	5.619	$< 0.001$
补体 C3(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.52 $\pm$ 0.23	0.84 $\pm$ 0.26	5.032	$< 0.001$
补体 C4(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.25 $\pm$ 0.16	0.56 $\pm$ 0.18	7.023	$< 0.001$
红细胞沉降率(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	53.75 $\pm$ 23.14	20.28 $\pm$ 15.64	6.273	$< 0.001$
SLEDAI 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	11.42 $\pm$ 6.57	6.62 $\pm$ 3.35	3.349	$< 0.001$

**1.2 检测方法** 首先收集患者的基本情况及生化指标等。血清 IL-18 和 KIM-1 水平测定：抽取受试者第 1 天早上 8:00 时空腹静脉血 5 mL，低温状态下在 4 000 r/min 的离心机中离心 5 min，留取上清液分装贮藏在 -80 °C 低温冰箱中保存待检。尿液 IL-18 和 KIM-1 水平测定：同时，用无菌试管收集受试者早晨尿 10 mL，4 000 r/min 并离心 5 min 收集血清和尿液上清液，放置于 56 °C 水浴锅 30 min 灭活，然后用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜滤过除菌，最后放入在 -20 °C 冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血液及尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平。具体操作步骤严格按照试剂盒说

明书进行，其来源于北京奇松生物科技有限公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计分析软件进行数据统计。计数资料用 % 表示，采用  $\chi^2$  检验比较，血清及尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平等正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$ 。各组间比较采用独立样本 *t* 检验分析，相关性采用 Pearson 直线相关性分析，检验水准以  $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 比较 3 组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平的变化** 3 组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，其中 LN 活动组血清和

尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于非活动组与对照组,非活动组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.2 LN 患者血清及尿液 IL-18 和 KIM-1 水平与 ds-**

DNA 抗体之间的关系 LN 患者血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平在抗 ds-DNA 抗体阳性组与抗体阴性组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**表 2 3 组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	IL-18		KIM-1	
		血清	尿液	血清	尿液
LN 活动组	35	70.52 ± 6.52*#	81.00 ± 5.28*#	44.23 ± 9.68*#	67.58 ± 7.63*#
非活动组	25	63.42 ± 6.43*	65.47 ± 5.14*	33.40 ± 7.48*	46.23 ± 8.76*
对照组	60	58.50 ± 7.68	59.50 ± 6.36	28.31 ± 6.50	41.12 ± 5.89
F		26.137	151.748	46.784	137.132
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: \*  $P < 0.05$ ,与对照组比较;#  $P < 0.05$ ,与非活动组比较

**表 3 各组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	IL-18		KIM-1	
		血清	尿液	血清	尿液
抗 ds-DNA 阳性组	35	70.59 ± 5.49	80.62 ± 6.27	40.36 ± 8.58	62.73 ± 7.46
抗 ds-DNA 阴性组	25	69.56 ± 7.58	75.45 ± 8.42	38.19 ± 10.31	59.49 ± 9.24
t		0.612	2.727	0.887	1.501
P		0.543	0.009	0.378	0.138

**2.3 LN 患者血清及尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平与临床指标的相关性分析** 根据相关性结果显示:LN 患者血清中的 IL-18 和 KIM-1 水平与白细胞计数、C 反应蛋白、尿蛋白定量之间均呈负相关( $P < 0.05$ ),且补体 C3、补体 C4、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关;LN 患者尿液中的 IL-18 和 KIM-1 水平与白细胞计数、补体 C3、补体 C4 之间呈负相关,与 C 反应蛋白、尿蛋白定量、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

**表 4 LN 患者血清及尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平与临床指标的相关性分析**

临床指标	IL-18		KIM-1	
	血清	尿液	血清	尿液
白细胞计数	-0.861*	-0.043	-0.624*	-0.462
C 反应蛋白	-0.416*	0.524*	-0.536*	0.579*
尿蛋白定量	-0.685*	0.365	-0.492*	0.431
补体 C3	0.736*	-0.740*	0.621*	-0.542*
补体 C4	0.384*	-0.921*	0.167*	-0.438*
红细胞沉降率	0.247*	0.267*	0.284*	0.641*
SLEDAI 评分	0.531*	0.671*	0.642*	0.794*

注: \*  $P < 0.05$

**3 讨 论**

SLE 患者中约有 1/3~1/2 存在肾脏受累的临床

表现, LN 是最常见的继发性肾病之一,也是 SLE 患者主要死亡原因之一。近年来,肾脏活检是诊断 LN 严重程度及其肾脏功能损害的金标准并是 LN 治疗的重要参考指标<sup>[8-10]</sup>。但有创性及风险性限制了其临床应用<sup>[11]</sup>。因此探索判断 LN 严重程度重要性和活动性的实验室检查指标显得尤为重要,寻找一种操作方面及简单的指标来评估 LN 患者肾病变的活动性,这是许多医务人员及研究者的共同目标。

IL-18 是 1989 年有研究者发现从痤疮丙酸杆菌和 LPS 致内毒素休克的小鼠血清中分离出一种类似 IL-12 的因子,相对分子质量约为  $75 \times 10^3$ 。其作用是由巨噬细胞样细胞产生,具有诱导 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ ;促进 T 细胞增殖;加强 FasL 介导的细胞效应;与 IL-12 共同作用诱导 B 细胞产生 IFN- $\gamma$  等多种生物学功能。这预示着 IL-18 是一种具有广泛应用的细胞因子,血清和尿中 IL-18 的表达水平和 LN 病理密切相关。KIM-1 是免疫球蛋白基因超家族的一员,其生物学作用尚不明确,可能参与免疫反应和肾脏疾病的损伤及修复过程及释放细胞外对抗损伤性黏附<sup>[12]</sup>。既往研究发现原位杂交和免疫组化显示, KIM-1 表达于再生近曲小管含有细胞增殖的标记物的上皮细胞和含有细胞去分化的标记物的上皮细胞,提示 KIM-1 的表达与上皮细胞的去分化和增殖有关,并借此参与小管上皮组织形态和功能完整性的恢

复<sup>[13-14]</sup>。因此,血清和尿 KIM-1 可判断预后及药物肾毒性的鉴定中发挥重要作用。研究证明,血清和尿中 IL-18 和 KIM-1 能够更早反映肾损伤<sup>[15]</sup>。

本研究通过 ELISA 方法对 LN 患者血清及尿液中的 IL-18 和 KIM-1 水平进行了检测,结果表明:3 组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 LN 活动组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于非活动组与对照组,且非活动组血清和尿液 IL-18 和 KIM-1 水平明显高于对照组,由此可见,血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 表达水平高低和 LN 的病情活动度、狼疮病情复发有关,甚至和 LN 的病理类型密切相关<sup>[16]</sup>。同时 LN 患者血清和尿液中的 IL-18 水平与补体 C3、补体 C4、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关,此结果和近几年活动性 LN 血清和尿液中 IL-18 和 KIM-1 升高报道一致<sup>[17-18]</sup>。临床上判断病情活动性的指标,如补体 C3、C4、红细胞沉降率、dcDNA 滴度可反映整体狼疮病情控制的情况,补体 C3 在肝损害时,也不能很好地反映狼疮病情的活动性;红细胞沉降率还受感染等多种因素影响。因此,深入研究 LN 的生物学作用及其在肾脏中的表达水平及临床意义,对完善 LN 的发病机制和提供新的治疗思路可能具有重要意义。根据相关性结果显示, LN 患者血清及尿液中的 KIM-1 水平与 C 反应蛋白、尿蛋白定量、红细胞沉降率及 SLEDAI 评分之间均呈正相关,这一结果提示,尿液 KIM-1 水平可可能与 LN 密切相关,而且有可能成为 LN 疾病活动的预测因子,从而更好地反映 LN 患者病情变化。

综上所述,血液和尿液中的 IL-18 和 KIM-1 表达水平可能作为 LN 疾病的生物标记物,且二项指标检测对病情的预后及治疗具有积极的指导意义。

## 参考文献

[1] 谭德敏,向阳,谭千林. 狼疮性肾炎患者外周血树突状细胞功能的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(4): 570-572.

[2] 张书通,卢文,钱浩,等. 狼疮性肾炎患者肾功能快速进展的相关危险因素探讨[J]. 安徽医学, 2016, 37(4): 441-444.

[3] 钮凌颖,周康兴,王红. 系统性红斑狼疮患者合并感染临床特点及影响因素的分析[J]. 中国临床研究, 2016, 29(8): 1090-1092.

[4] 王梅英,张月辉,邹世海,等. 连续性血液净化对重型狼疮

性肾炎合并急性肾损伤患者 PYK2 信号转导途径的影响[J]. 中国血液净化, 2017, 16(1): 20-25.

[5] KANDUR Y, GONEN S, FIDAN K, et al. Evaluation of urinary KIM-1, NGAL, and IL-18 levels in determining early renal injury in pediatric cases with hypercalciuria and/or renal calculi[J]. Clin Nephrol, 2016, 86(2): 62.

[6] TAKAHARA T, SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, et al. Serum IL-18 as a potential specific marker for differentiating systemic juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(1): 81-84.

[7] 胡平新,金思佳,鲁盈. 狼疮性肾炎的中医药诊疗进展[J]. 江苏中医药, 2016, 48(11): 82-85.

[8] 罗贞,史添立,徐柏平. 狼疮性肾炎患者感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015(18): 4216-4218.

[9] 龚妹羽,陈观生,刘伟敬,等. 狼疮性肾炎持续性蛋白尿影响因素研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8): 744-746.

[10] 张书通,卢文,钱浩,等. 狼疮性肾炎患者肾功能快速进展的相关危险因素探讨[J]. 安徽医学, 2016, 37(4): 441-444.

[11] 曹丹,曹阳. 长期小剂量糖皮质激素治疗对狼疮性肾炎骨密度的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(4): 773-776.

[12] 刘美兰,马福哲,吴昊,等. 狼疮性肾炎患者血清 IL-18、IL-34 水平及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2): 53-56.

[13] 何援军,黄德东,来晓维,等. 狼疮性肾炎患者血清白细胞介素-17 和白细胞介素-23 表达及意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(2): 117-124.

[14] 王静,崔红蕊,胡秀红,等. 尿 NGAL, KIM-1 对先天性心脏病患儿术后急性肾损伤的预测价值[J]. 山东医药, 2016, 56(48): 92-94.

[15] 牛红霞,陈士轩,褚晓雯,等. 血清 IL-8、IL-18 水平变化与不同程度高血压的相关性分析[J]. 河北医药, 2016, 38(23): 3569-3571.

[16] 杨建,厉吉霞,姜虹,等. IV 型和 V 型狼疮性肾炎患者辅助性 T 细胞 17 和白细胞介素-17、-6 的表达水平及其临床意义[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(2): 108-113.

[17] 张伟,刘雪梅,王惠芳,等. 干细胞因子在狼疮性肾炎患者血清中的表达及意义[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(6): 514-518.

[18] 蒋美华,王涛,李婷,等. 尿液 IP-10、Mig 和 OPG 水平在狼疮性肾炎中的临床意义[J]. 江苏医药, 2015, 41(3): 311-312.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-03-29)